

Rec'd PCT/PTO 27 SEP 2004

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 3338995 A1

⑤① Int. Cl. 3:
A61 K 31/365
A 61 K 35/78

②① Aktenzeichen: P 33 38 995.0
②② Anmeldetag: 27. 10. 83
④③ Offenlegungstag: 9. 5. 85

DE 3338995 A1

⑦① Anmelder:

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co, 7500 Karlsruhe,
DE

⑦② Erfinder:

Chatterjee, Shyam Sunder, Dipl.-Chem. Dr.: Gabard,
Bernard Louis, Dipl.-Ing. Dr., 7500 Karlsruhe, DE;
Jaggy, Hermann Ernst Walter, Dipl.-Chem.Dr., 7525
Bad Schönborn, DE

Echtheitserklärung

⑤④ Bilobalid enthaltende Arzneimittel

Beschrieben sind Bilobalid enthaltende Arzneimittel, die
zur Bekämpfung von nervalen Erkrankungen eingesetzt wer-
den können.

DE 3338995 A1

BEST AVAILABLE COPY

ORIGINAL INSPECTED

BUNESDRUCKEREI 03. 85 508 019/235

10/70

VOSSIUS · VOSSIUS · TAUCHNER · HEIDEMANN · RAUH
PÄTENTANWÄLTE

3338995

SIEBERTSTRASSE 4 · 8000 MÜNCHEN 86 · PHONE: (089) 47 40 75
CABLE: BENZOLPATENT MÜNCHEN · TELEX 5-29 453 VOPAT D

2. Okt 1983

5 u.Z.: S 687 (Vo/kä)

Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.

7500 Karlsruhe 41

10 Willmar-Schwabe-Strasse 4

" Bilobalid enthaltende Arzneimittel "

15 P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Bilobalid enthaltende Arzneimittel zur Behandlung von
nervalen Erkrankungen, insbesondere demyelinisierenden Neuro-
20 pathien, Encephalopathien und Myelopathien und Hirnödemen.

2. Verwendung von Bilobalid bei der Behandlung von nervalen
Erkrankungen, insbesondere demyelinisierenden Neuropathien,
Encephalopathien und Myelopathien und Hirnödemen.

25

30

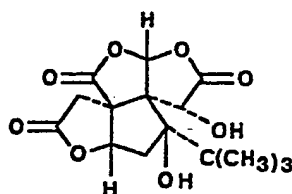
35

L BAD ORIGINAL J

- 2 -

3338995

Die Isolierung einer Lactonverbindung mit der Summenformel $C_{15}H_{18}O_8$ aus den Blättern von *Ginkgo biloba* wurde 1967 von R.T. Major zuerst erwähnt (Science 157 (1967), 1270 bis 1273). Von K. Weinges und W. Bähr (Liebigs Ann. Chem. 724 (1969), 214 bis 216) wurden physikalisch-chemische Eigenschaften dieser Verbindung und Derivate beschrieben, sowie der Name Bilobalid vorgeschlagen. In einer gemeinsamen Publikation der Arbeitskreise K. Nakanishi et al., R.T. Major et al. und K. Weinges et al. (J. Amer. Chem. Soc. 93 (1971), 3544 bis 3546) wurde für Bilobalid folgende Strukturformel I vorgeschlagen



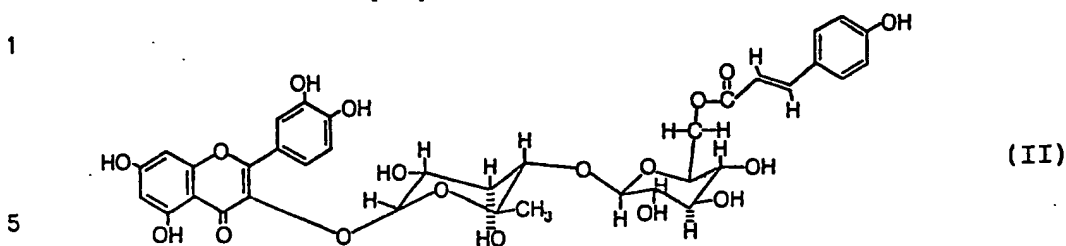
(I)

Für Bilobalid sind keine Wirkungen als Arzneistoff bekannt geworden. Es ist aber bekannt, daß Bilobalid nicht fungizid wirkt gegen *Monilia fructicola* und *Penicillium glaucum* sowie nicht bakterizid wirkt gegen *Escherichia coli*. Es ist ferner bekannt, daß Bilobalid nicht entzündlich wirkt am Mäuseohr.

Die aus *Ginkgo biloba* hergestellten bekannten Extrakte, die in der Medizin seit 1965 zur Behandlung zerebraler und peripherer arterieller Durchblutungsstörungen eingesetzt werden, enthalten als Hauptbestandteil Flavonglykoside. Ein typischer Vertreter dieser Gruppe ist das 5,7,3',4'-Tetrahydroxy-flavono-3-O- α -rhamnopyranosyl-4-O- β -D-(6''-trans-coumaroyl)-glycopyranosid der Formel II

- 3 -

3338995



Diese Extrakte, die auch als Monoextrakte bezeichnet werden
(vgl. S.S. Chatterjee und G. Trunzler, Ärztezeitschrift
für Naturheilverfahren 22 (1981), 593 bis 604), können je
nach der Art ihrer Herstellung noch geringe Mengen an
Bilobalid und Ginkgolide enthalten, für die aber bis jetzt
keine therapeutisch brauchbaren biologischen Wirkungen be-
kannt waren.

Zahlreich vorliegende Berichte aus der Klinik und Praxis
lassen vermuten, daß zusätzlich zu der Therapie von Durch-
blutungsstörungen vorhandene Neuropathien, neurologische und
psychische Funktionen mit auf bestimmte Weise hergestell-
ten Monoextrakten günstig beeinflußt werden. Bis jetzt wur-
den diese Wirkungen ausschließlich auf die nachgewiesenen
durchblutungsfördernden Wirkungen des Monoextraktes zurück-
geführt. Pharmakologische Untersuchungen haben aber gezeigt,
daß der Monoextrakt zusätzliche Eigenschaften besitzt, die
über die durchblutungsfördernden oder vaskulären hinausge-
hen und die für die in der Klinik beobachteten Besserungen
der nervalen Erkrankungen verantwortlich sein könnten.

Die vorliegende Erfindung beruht auf dem überraschenden Be-
fund, daß Bilobalid für die Behandlung von bestimmten nerval-
len Erkrankungen geeignet ist. Der Erfindung liegt somit die
Aufgabe zugrunde, Bilobalid enthaltende Arzneimittel zur Be-
handlung von nervalen Erkrankungen zur Verfügung zu stellen.

Die Krankheiten, die man mit Bilobalid oder mit Bilobalid
enthaltenden Arzneimitteln therapieren kann, werden als

1 Neuropathien, Encephalopathien und Myelopathien bezeichnet
und sind mindestens von einem der folgenden Symptome beglei-
tet: Parästhesien, Paresen, Reflexanomalien, Muskelatrophien,
5 Muskelkrämpfe, Tremor, Störungen der Oberflächen- und Tiefen-
sensibilität, Kopf- und Gliederschmerzen, Sprach-, Seh- und
Hörstörungen, Schwindel, Bewußtseinsstörungen, Koordinations-
und Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen und Desorien-
tiertheit. Die bilobalidhaltigen Medikamente eignen sich für
10 in der Myelinschicht der Nervenfasern verursacht oder davon
begleitet sind.

Die große Bedeutung der Integrität des Myelins für die norma-
len neurologischen Funktionen ist allgemein bekannt. Sie hängt
15 ab von einer normalen Funktionsfähigkeit der Schwann'schen
Scheiden im peripheren Nervensystem und der Oligodendro-
zyten im Zentralnervensystem und ist außerdem nur gewährlei-
stet, wenn die Neuronen und Axone intakt sind. Myelinschäden
sind häufige Folge einer Vielzahl von nicht miteinander zusam-
20 menhängenden pathologischen Zuständen und werden ausgelöst z.
B. durch Infekte, Intoxikationen, immunologische Störungen,
genetische Defekte, Tumoren, Hirnödeme, Traumata und Axonie.
Myelinschäden können direkt oder indirekt auftreten. Demzu-
folge unterscheidet man zwischen primären und sekundären For-
25 men. Zu den primären gehören die entzündlichen und immunologi-
schen demyelinisierenden Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose,
postinfektiöse Encephalitiden und das Guillain-Barré-Syndrom),
die genetisch verursachten metabolischen Neuropathien (z.B.
die Leukodystrophien, das Refsum-Syndrom und die Polizaeus-
30 Merzbacher-Krankheit) und die toxisch bedingten metabolischen
Neuropathien (z.B. die diphtherische Polyneuritis und die
Blei-Encephalitiden). Zu den sekundären Formen zählen die
traumatischen Neuropathien (z.B. die Waller'sche Degenera-
tion), die sklerosierenden Neuropathien (z.B. die sklerosie-
35 rende Pancephalitis , die diabetischen, alkoholbedingten,
serogenetischen, hereditären und vaskulären Polyneuropathien

1 und die Myelinschäden bei Hemiplegie infolge Apoplexie.

Die komplexe Ätiologie und Pathogenese der nervalen Erkrank-
5 kungen erschweren die Auswahl der pharmakologischen Modelle,
die für die Prüfung von potentiell wirksamen Substanzen geeig-
net sind. Eine Möglichkeit ist die therapeutische Wirkung
solcher Substanzen an Tieren zu prüfen, die unter neurolo-
10 gischen, pathologischen und elektrophysiologischen Symp-
tome kann man bei Tieren durch neurotoxische Gifte wie z.B.
organische Zinnverbindungen oder Hexachlorophen
[2,2'-methylenbis-(3,4,6-trichlorphenol)] hervorrufen. Es
ist bekannt, daß z.B. Triäthylzinn eine Zunahme des Wasser-
15 gehaltes im Gehirn von verschiedenen Spezies bewirkt und
eine spezifische Myelopathie in den Nerven hervorruft, die
zu Neuropathien führen (Int. Rev. Neurobiol, 12 (1970), 45
- 86). In ähnlicher Weise produziert Hexachlorophen
ödematöse Schädigungen im Gehirn von vielen Spezies inklusi-
20 ve Menschen (Arch. Environ. Health, 23 (1971), 114 - 118;
J. Pediatrics, 82 (1973), 976-981) verbunden mit Myelin-
verlusten und -änderungen in den Nerven (J. Lipid Res., 12
(1971), 570 - 579; Acta Neuropathol., 53 (1983) 65 - 74.
Deswegen eignen sich die mit diesem Gift behandelten Tiere
25 als Modell für die vorstehend erwähnten Krankheiten beson-
ders gut. Eine Vergiftung mit Triäthylzinn wurde als
myelinschädigendes Modell verwendet (Neurochem., 21 (1973),
357-372) und als Modell für degenerative Krankheiten neuro-
nalen Ursprungs dargestellt (Pharmacol. Biochem. Behavior,
30 5 (1976), 299-307).

Die Wirksamkeit von Bilobalid wurde in folgenden pharma-
kologischen Modellen nachgewiesen:

- 6 -

3338995

- 1 Versuch 1
Männlichen Sprague-Dawley Ratten (200 - 300 g Körperge-
wicht) wird 14 Tage als Trinkflüssigkeit 0,002 prozentige
Triäthylzinchlorid enthaltende Wasserlösung (abgekürzt
5 TAZ) angeboten. Kontrolltiere erhalten Leitungswasser.
Der Gingko biloba Monoextrakt (EGB) bzw. die verschiedenen
Testsubstanzen werden per os 1 x täglich während dieser
14 Tage appliziert. Am 15 Tag werden die Tiere getötet,
das Gehirn wird entnommen und dessen Wasser- und Elektrolyt-
10 gehalt bestimmt. Das Körpergewicht der Tiere wird während des
Versuchs täglich kontrolliert. Die Behandlung mit EGB, Bilobalid
und/oder Bilobalid-haltigen Extrakten zeigt eine gute protek-
tive Wirkung gegen die Abnahme des Körpergewichtes und die
Zunahme des Wasser- und Na⁺-Gehaltes im Gehirn. Die Ergeb-
15 nisse sind in Tabelle I zusammengefaßt.

20

25

30

35

- 7 -

3338995

Tabelle I

Testsubstanz	Trinkflüssigkeit	mittleres Körperge- wicht (g)		Gehirn			
		Dosis	Anfang	14 Tage	% Wasser	Na ⁺ mmol/kg Trockenmasse	Na ⁺ / K ⁺
Wasser	Wasser		250	320	77,90 ± 0,07	193,6 ± 0,7	442,7 ± 3,9
Wasser	TAZ 0,002 %		250	204	80,51 ± 0,19	284,4 ± 7,4	444,4 ± 3,7
EG8	TAZ 0,002 %	100 mg/kg	238	290	78,36 ± 0,16	189,9 ± 1,7	442,2 ± 3,0
EG8 ohne Flavone	TAZ 0,002 %	60 mg/kg	242	288	78,06 ± 0,15	186,7 ± 3,1	419,1 ± 2,9
Flavone aus EG8	TAZ 0,002 %	40 mg/kg	252	195	80,06 ± 0,27	241,3 ± 8,9	440,6 ± 3,0
Silobalid	TAZ 0,002 %	20 mg/kg	288	325	77,75 ± 0,11	187,9 ± 10,4	400,6 ± 5,3
	TAZ 0,002 %	10 mg/kg	272	319	78,16 ± 0,09	198,3 ± 2,74	452,7 ± 12,9
	TAZ 0,002 %	5 mg/kg	288	323	78,57 ± 0,19	162,6 ± 5,4	418,9 ± 14,4
EG8 ohne Flavone und ohne Silobalid	TAZ 0,002 %	60 mg/kg	245	210	80,29 ± 0,11	297,8 ± 6,7	429,4 ± 3,3

BAD ORIGINAL

- 8 -

3338995

1 Versuch 2

In einem weiteren Experiment werden männliche Sprague-Dawley Ratten (200 - 250 g Körpergewicht) zwei Tage mit 20 mg/kg Hexachlorophen (in 0,2 % Agar suspendiert) und am 5 3. Tag mit nur 10 mg/kg intraperitoneal gespritzt. Die Testsubstanzen werden nach der Verabreichung von Hexachlorophen per os gegeben. Die Kontrolltiere erhalten nur 0,2prozentigen Agar i.p. bzw. Leitungswasser per os. Am 4. Tag 10 werden die Tiere getötet und der Wasser und Elektrolytgehalt im Gehirn wird bestimmt. Das Körpergewicht der Tiere wird während der 4 Tage täglich gemessen. Wie die Ergebnisse in der Tabelle II zeigen, schützt die Behandlung mit EGB, Bilobalid und/oder Bilobalid-haltigen Extrakten die Tiere 15 gegen die Entwicklung eines Gehirnödems und verhindert die Körpergewichtsabnahme.

20

25

30

35

3338995

Tabelle II

Testsubstanz	Intraperitoneale Behandlung	mittleres Körperge- wicht (g)		Gehirn			
		Anfang	4. Tag	% Wasser	Na ⁺ mmol/kg Trockenmasse	K ⁺	Na ⁺ / K ⁺
Dosis							
Wasser	0,2 %ig Agar	238	266	78,50 ± 0,14	207,6 ± 4,0	433,6 ± 4,1	0,48 ± 0,009
Wasser	Hexachlorophen	237	228	80,01 ± 0,19	265,4 ± 2,6	423,6 ± 2,9	0,63 ± 0,02
EGB	100 mg/kg Hexachlorophen	245	253	79,10 ± 0,21	240,4 ± 10,9	432,3 ± 1,6	0,56 ± 0,02
	50 mg/kg Hexachlorophen	236	243	79,40 ± 0,17	240,7 ± 13,1	421,0 ± 2,6	0,57 ± 0,03
	25 mg/kg Hexachlorophen	230	236	79,86 ± 0,12	245,9 ± 11,3	417,8 ± 2,6	0,59 ± 0,02
EGB ohne Flavone	60 mg/kg Hexachlorophen	242	252	78,74 ± 0,24	238,2 ± 12,8	437,9 ± 2,0	0,54 ± 0,03
	30 mg/kg Hexachlorophen	230	237	79,27 ± 0,09	227,7 ± 17,2	423,4 ± 4,0	0,54 ± 0,02
	15 mg/kg Hexachlorophen	239	240	79,55 ± 0,30	275,6 ± 10,3	422,6 ± 4,9	0,65 ± 0,02
glibetalid	5 mg/kg Hexachlorophen	264	270	77,93 ± 0,17	187,9 ± 4,0	414,5 ± 4,4	0,45 ± 0,01
Flavone aus EGB	40 mg/kg Hexachlorophen	250	240	80,51 ± 0,23	291,4 ± 20,0	432,7 ± 5,4	0,67 ± 0,04

1 Versuch 3

Die kurative Wirkung vom EGB wird in einem dritten Experiment nachgewiesen. Den Tieren wird wie im Versuch 1 als Trinkflüssigkeit während 14 Tage eine 0,002prozentige Tri-
5 äthylzinnchloridlösung anstatt Trinkwasser angeboten. Die Behandlung mit den Testsubstanzen wird am 15. Tag mit 1 x täglich per os 5 Tage/Woche angefangen unter gleichzeitigem Ersatz der TAZ-Lösung durch normales Leitungswasser. Der Wasser- und Elektrolytgehalt des Gehirns wird an verschiede-
10 nen Zeitpunkten nach Entzug der TAZ-Lösung bzw. nach Beginn der Behandlung gemessen. Die Behandlung mit EGB bewirkt eine schnellere Rückkehr des Wasser- und Na⁺-Gehaltes des Gehirns zu den Normwerten und zeigt somit, daß eine gute kurative Wirkung vorhanden ist. Diese Versuchsergebnisse sind in
15 den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Versuch 4

Die Untersuchungen der schützenden Wirkung gegen die Myelinschädigungen bzw. ihren Ausdruck als Neuropathien erfolgt
20 ebenfalls an dem Triäthylzinn-Modell. Vergiftet man die Tiere nicht 14 Tage, sondern nur 6 Tage lang mit einer 0,002prozentigen TAZ-Lösung, welche anstelle des Trinkwassers gegeben wird, so zeigen sie verschiedene Symptome einer Neuropathie, obwohl in dieser Zeit noch kein Gehirnödem fest-
25 stellbar ist. Die Neuropathie wird durch Messung des Futter- und Wasserverbrauchs sowie durch Veränderungen im Körpergewicht quantifiziert. Als spezifischer Parameter wird zusätzlich die Schmerzreaktionszeit in einem Wärmeplatten-Test (bei 50°C) gemessen (J. Pharm. Pharmacol., 9 (1957),
30 381. Eine während dieser 6 Tage durchgeführte perorale Behandlung mit EGB oder Bilobalid zeigt gute protektive Wirkungen gegen die neuropathischen Symptome, wie aus Tabelle III hervorgeht.

- 11 -

3338995

Tabelle III

Testsubstanz	Dosis	Trinkflüssigkeit	mittleres Körpergewicht (g)		Futtermittelverbrauch (g/Tier/Tag)		Wasserverbrauch (ml/Tier/Tag)		Wärmeplatte-Reaktionszeit (sec)	
			Anfang	Ende	Anfang	Ende	Anfang	Ende	Anfang	Ende
Wasser		Wasser	245	280	25,6	24,4	37,0	33,2	39,4 ± 3,4	18,6 ± 2,1
Wasser		TAZ 0,002 %	240	226	24,0	12,4	34,4	11,9	36,6 ± 4,3	> 60
EGG	100 mg/kg/Tag	TAZ 0,002 %	245	257	25,9	20,2	37,2	20,7	36,9 ± 2,0	21,5 ± 3,52
8110balid	10 mg/kg/Tag	TAZ 0,002 %	241	261	24,3	22,1	35,1	21,9	28,9 ± 8,3	17,9 ± 5,54

- 12 -

3338995⁷1 Versuch 5

In ähnlicher Weise werden die kurativen Wirkungen von Bilobalid oder Bilobalid-haltigem Extrakt untersucht. Den Tieren wird 6 Tage lang eine 0,002prozentige TAZ-Lösung an-
5 statt Trinkwasser angeboten. Anschließend (ab dem 7. Tag) wird die TAZ-Lösung durch Leitungswasser ersetzt und gleichzeitig mit der täglichen peroralen Behandlung begonnen. Es wird 6 Tage lang behandelt. Die gemessenen Parameter (Körpergewicht, Futter- und Wasserverbrauch, Wärmeplatten-
10 reaktionszeit) werden am 6. Tag vor der Behandlung und am 14. Tag nach der Behandlung ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle IV zusammengefaßt.

15

20

25

30

35

3338995

- 13 -

Tabelle IV

Behandlung	Dosis	Körpergewicht (g)		Futtermittelverbrauch (g/Tier/Tag)		Wasserverbrauch (ml/Tier/Tag)		Wärmelatte-Reaktionszeit (sec)	
		nach Vergiftung	nach Behandlung	nach Vergiftung	nach Behandlung	nach Vergiftung	nach Behandlung	nach Vergiftung	nach Behandlung
Wasser		229	222	10,7	18,3	11,1	13	88,4 ± 4,7	> 90
EGG	100 mg/kg	212	260	11,4	19,7	10,8	21,7	84,4 ± 13	32,9 ± 14,9
EGG	50 mg/kg	229	246	14,9	18,6	11,6	22,4	82,1 ± 15,5	48,2 ± 22,3
Bitobalid	10 mg/kg	227	232	8,9	18,6	12,7	23,1	87,36 ± 7,46	48,58 ± 18,44
Bitobalid	5 mg/kg	236	242	10,4	17,4	11,4	31,4	88,1 ± 5,67	61,58 ± 21,86

- 1 Die Tatsache, daß eine Behandlung mit Bilobalid enthaltendem
EGB oder Bilobalid das Auftreten von neurotoxischen Sympto-
men und von Gehirnödem verhindern und daß schon vorhandene
Schädigungen schneller rückgängig gemacht werden können,
5 zeigt, daß diese Behandlung Myelinschädigungen und die daher
entstehenden Symptome beseitigen kann.

Bilobalid kann in Form von üblichen Arzneimitteln, z.B. Sal-
ben, Lösungen, Dragees, Tabletten, Kapseln, Injektions- oder
10 Infusionslösungen, oral oder parenteral, z.B. intramuskulär
oder intravenös, oder topisch, z.B. in Form von perkutan
wirkenden Pflastern, gegeben werden. Die Dosis hängt ab von
der Schwere der Erkrankung und dem Gewicht des Patienten.
Dragees können morgens und abends nach den Mahlzeiten gege-
15 ben werden. Als Tagesdosen werden bei den normalen Arzneifor-
men 5 bis 40 mg Bilobalid gegeben, bei parenteraler Applika-
tion 0,5 bis 5 mg Bilobalid und bei kutaner Anwendung von 5
bis 100 mg Bilobalid.

- 20 Bilobalid kann z.B. nach der von K. Weinges und W. Bähr,
Justus Liebig's Ann. Chem., 724 (1969), 214 - 216, angegebenen
Methode aus den Blättern von Ginkgo biloba isoliert werden.

Zur Herstellung von Bilobalid enthaltenden Arzneimitteln
25 können die üblichen Träger- und Zusatzstoffe verwendet wer-
den. Übliche Trägerstoffe sind beispielsweise Wasser, physio-
logische Kochsalzlösung, Alkohole, Polyäthylenglykole, Glycerin-
ester, Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose und Stärke, Magne-
siumstearat, Talcum. Übliche Zusatzstoffe sind beispielsweise
30 Konservierungsmittel, Sterilisierungsmittel, Gleitmittel,
Netzmittel und Emulgatoren, Farbstoffe, Geschmackskorrigien-
tien und Aromastoffe. Die Auswahl der Träger- und Zusatzstof-
fe hängt davon ab, ob die erfindungsgemäßen Zubereitungen
enteral, parenteral oder lokal appliziert werden sollen.

- 15 -

3338995

1 1. Tabletten mit reinem Bilobalid

Zur Herstellung von Tabletten mit jeweils 100 mg Einzelgewicht, die 5 mg Bilobalid enthalten, benötigt man

5

5 g Bilobalid
58,5 g Lactose
18 g mikrokristalline Cellulose
18 g Maisstärke
10 0,5 g Magnesiumstearat

Die ersten vier Bestandteile werden gemischt, granuliert und nach Zugabe von Magnesiumstearat auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

15

2. Tabletten mit Bilobalid enthaltendem Ginkgo-Extrakt

Bei Verwendung eines an Bilobalid angereicherten Extraktes aus Ginkgo ergibt sich folgende Rezeptur:

20

n g Ginkgo-Extrakt, entsprechend 5 mg Bilobalid
(200-n) g Lactose
25 g mikrokristalline Cellulose
24 g Maisstärke
25 1 g Magnesiumstearat

Die ersten vier Bestandteile werden gemischt, granuliert und nach Zugabe von Magnesiumstearat auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten von 250 mg Einzelgewicht verpreßt.

30

3. Kapseln

7 g Bilobalid
75 g Lactose
20 g Maisstärke

35

- 16 -

3338995

- 1 Die Bestandteile werden homogen gemischt und in üblicher Weise zu Kapseln mit einem Füllgewicht von 100 mg verarbeitet.

5 4. Injektionsampullen

Zur Herstellung von Injektionsampullen mit jeweils 2 ml Inhalt, die 0,5 mg Bilobalid enthalten, benötigt man

- 10 0,25 g Bilobalid
9 g Natriumchlorid
ad 100 g Aqua bidest

- 15 Die ersten beiden Bestandteile werden unter leichtem Erwärmen und Rühren in Wasser gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5. Flüssige orale Arzneiform

- 20 5 g Bilobalid
10 g Aromaessenz
5 g Natriumsaccharinat
400 g Äthylalkohol
580 g aqua dest. oder vollentsalztes Wasser.

- 25 Die ersten drei Bestandteile werden im Gemisch aus Äthanol und Wasser gelöst. Die erhaltene Lösung wird in 100 ml Flaschen abgefüllt. Die Einzeldosis beträgt 1 ml.

30 6. Salbe

- 0,5 g Bilobalid
30 g Emulgierender Cetylstearylalkohol
35 g Dickflüssiges Paraffin
35 34,5 g weiße Vaseline.

- 17 -

3338995

- 1 Das Gemisch aus Cetylstearylalkohol, weiße Vaseline und dickflüssigem Paraffin wird geschmolzen. Sodann wird das Bilobalid eingeührt. Die Dosierung beträgt 1 bis 10 g Salbe pro Behandlung.

5

10

15

20

25

30

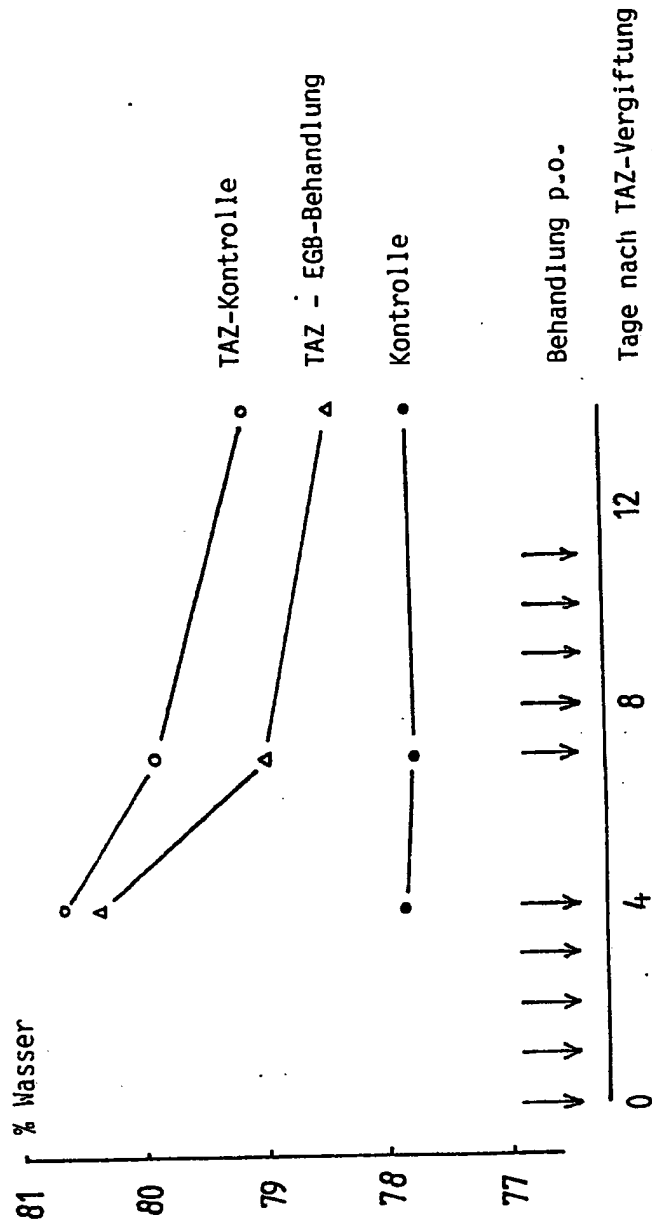
35

P 33 38 995.0
u.Z.: S687
Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.

Nummer: 33 38 995
Int. Cl.³: A 61 K 31/365
Anmeldetag: 27. Oktober 1983
Offenlegungstag: 9. Mai 1985

3338995

NACHGEZEIGT



A b b . 1

Willmar Schwabe GmbH & Co.

- 19 -

3338995

NACHGELEICHT

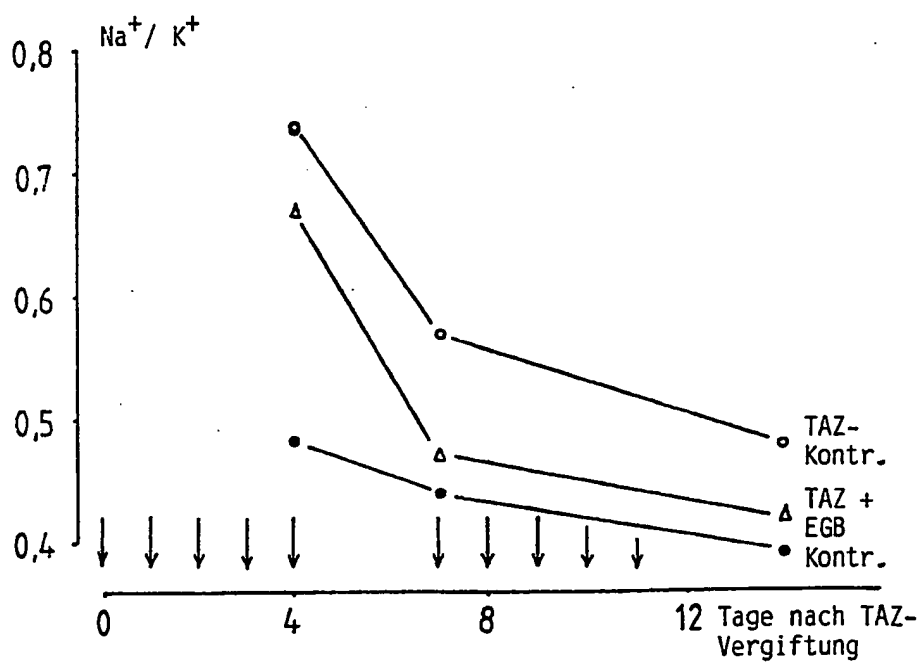
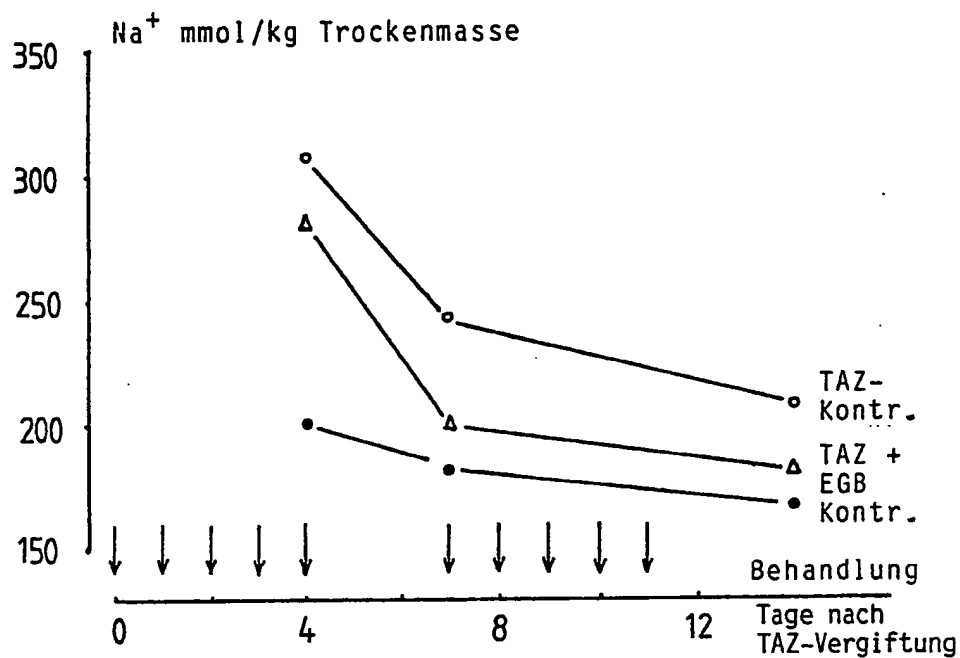


Abb. 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.